

BEST AVAILABLE COPY

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020040072363 A
 (43)Date of publication of application: 18.08.2004

(21)Application number: 1020030008818
 (22)Date of filing: 12.02.2003

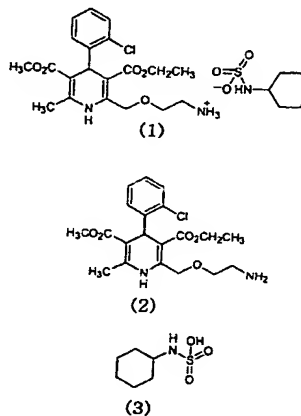
(71)Applicant: DAEWOONG CO., LTD.
 (72)Inventor: JANG, DEUK U
 LEE, SE JONG
 LIM, SEONG SU
 PARK, BYEONG HUN
 SHIN, YEONG GIL
 YOEN, JE DEOK

(51)Int. Cl. C07D 211 /90

(54) AMLODIPINE CYCLAMATE SALTS AND PREPARATION METHOD THEREOF

(57) Abstract:

PURPOSE: Amlodipine cyclamate salts and a preparation method thereof are provided, thereby preparing amlodipine cyclamate salts having low toxicity, and improved stability, solubility, non-hygroscopicity, and processability. CONSTITUTION: The amlodipine cyclamate salts represented by formula (1) are provided. The method for preparing the amlodipine cyclamate salts of formula (1) comprises the steps of: reacting amlodipine of formula (2) with cyclamic acid of formula (3) in organic solvent selected from methanol, ethanol, isopropylalcohol, ethylacetate, hexane and acetonitrile; and collecting the amlodipine cyclamate salts. A pharmaceutical composition for treating heart diseases or hypertension comprises the amlodipine cyclamate salts of formula (1) and pharmaceutically acceptable carriers.



copyright KIPO 2004

Legal Status

Date of request for an examination (20030212)
 Notification date of refusal decision (00000000)
 Final disposal of an application (rejection)
 Date of final disposal of an application (20050205)
 Patent registration number ()
 Date of registration (00000000)
 Number of opposition against the grant of a patent ()
 Date of opposition against the grant of a patent (00000000)
 Number of trial against decision to refuse ()
 Date of requesting trial against decision to refuse ()

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.⁷
C07D 211/90

(11) 공개번호 10-2004-0072363
(43) 공개일자 2004년08월18일

(21) 출원번호 10-2003-0008818
(22) 출원일자 2003년02월12일

(71) 출원인 주식회사 대웅
경기 성남시 중원구 상대원동 223-23

(72) 발명자 이세종
경기도용인시기홍읍보라리민속마을쌍용APT110동704호

임성수
경기도성남시중원구상대원동성지아파트107동410호

연제덕
경기도용인시구성읍동아솔레시티아파트101동602호

장득우
경기도성남시분당구야탑동215번지매화마을204동204호

신영길
경기도용인시구성읍마북리연원마을벽산APT126동904호

박병훈
경기도용인시수지읍죽전리변산APT105동601호

(74) 대리인 최규팔
이은선

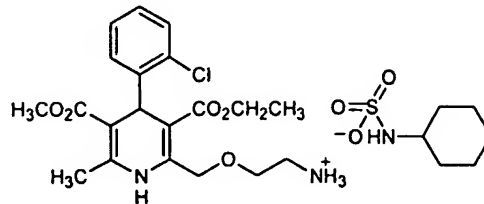
심사결과 : 있음

(54) 신규한 암로디핀 사이클라메이트 염 및 그의 제조방법

요약

본 발명은 허혈 치료제 및 고혈압 치료제로서 강력하고 장시간동안 활성을 나타내는 칼슘채널 차단제로서 사용되는 암로디핀의 유용하고 안정한 신규한 염 및 그 제법에 관한 것이다. 구체적으로 사이클라믹 산(Cyclamic Acid, CA name:Cyclohexylsulfamic Acid)을 암로디핀과 반응하여 제조한 약학적으로 우수한 결정성 산부가염인 화학식 1의 신규한 암로디핀 사이클라메이트 염 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1



명세서

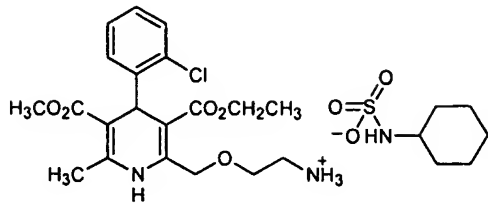
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규한 화학식 1의 암로디핀 사이클라메이트(Amlodipine Cyclamate) 염 및 그의 제조방법에 관한 것이다

<화학식 1>



암로디핀(3-에틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸피리딘-3,5-디카복실레이트)은 허혈 치료제 및 고혈압 치료제로서 인체 내에서 장시간 동안 강력하게 활성을 나타내는 칼슘 채널 차단제(Calcium-Channel Blocker)로서 유용한 물질이다.

유럽 특허원 공개 공보 제89167호는 암로디핀의 약제학적으로 허용되는 염의 상이한 형태를 다양하게 기술하고 있다. 특히 약제학적으로 허용되는 산부가염은 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 것으로서, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 또는 산 인산염, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 글루코네이트 염이 기술되어 있으며 이들 염중에서 말레이트가 가장 바람직한 것으로 기재되어 있다.

상기의 특허에서 기술된 염들은 약제학적으로 허용가능하지만, 염 화합물의 안정성이 떨어지고, 약제학적으로 적합한 제형으로 제형화가 어려운 등의 단점이 있는 것으로 나타났다.

대한민국 특허공고 제95-7228호에서는 암로디핀의 벤젠 설포네이트 염(이하에서는, 베실레이트 염이라 함)이 상기의 특허에서 공지된 암로디핀의 염에 비해서 우수한 안정성과 높은 용해도를 나타내고, 약제학적 제형화 특성이 우수하다는 점을 개시하고 있다.

또한, 대한민국 공개특허공보 제2002-76561호에서는 암로디핀캠실레이트(Amlodipine Camsylate)염이 암로디핀 베실레이트 염보다 안정성 등의 면에서 더 우수하다고 개시하고있다.

본 발명은 암로디핀 베실레이트 염보다 안정성 등의 면에서 더 우수하다고 개시하고있다.

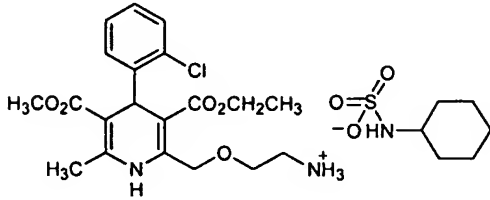
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

그러나, 상기의 공지된 암로디핀 산부가염들보다 독성은 더욱 낮으면서, 안정성, 용해도, 비흡습성, 가공성 등이 더욱 우수한 신규한 암로디핀 산부가염에 대한 필요성은 여전히 있으며, 이에 본 발명자들은 공지된 암로디핀 산부가염보다도 독성은 더욱 낮으면서도 안정성, 용해도, 비흡습성, 가공성의 면에서 더욱 우수한 암로디핀 산부가염을 예의 연구한 결과, 식품첨가제로서 널리 사용되고 있어 독성의 문제가 거의 없는 사이클라믹 산을 암로디핀과의 염의 형태로 제조할 경우, 공지된 암로디핀 산부가염에 비해 독성이 거의 없는 것은 물론이거니와, 안정성, 용해도, 비흡습성, 가공성 등의 면에서도 더욱 우수함을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 구성 및 작용

첫번째 면에서, 본 발명은 신규한 화학식(1)의 암로디핀 사이클라메이트(Amlodipine Cyclamate) 염을 제공한다.

화학식 1



본 발명에 따른 암로디핀 사이클라메이트 염은 공지의 암로디핀 산부가염에 비해 독성이 현저히 낮은데, 이는 사이클라메이트 염이 미국 FDA에 의해 불활성 첨가제로서 등록되었고, 유럽 선진국들에서 식품 첨가제로 널리 사용될 만큼 안전한 물질이라는 사실에 기초한다. 본 발명에 따른 암로디핀 사이클라메이트 염이 종래의 암로디핀 산부가염에 비해 훨씬 독성이 적다는 점은 암로디핀 사이클라메이트 염을 현재 시판되고 있는 암로디핀 베실레이트 염과 비교해보면 명백해지는데 이를 위해 사이클라믹 산 및 사이클라메이트 염, 및 벤젠설폰 산 및 베실레이트 염의 동 물에 대한 LD₅₀ 을 아래의 표 1에서 비교한다.

<표 1>

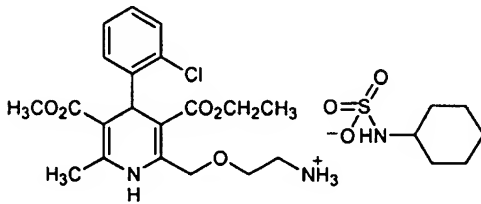
물질	투여경로	실험동물	LD ₅₀	출처
벤젠 설폰산	경구	랫트	890μl/kg	1.AIHA 23, p95, 1962
	경구	야생조류	75mg/kg	2.TXAPA9 21, p315, 1972
소듐 베실레이트	경구	마우스	9378mg/kg	3. FHJ 4. p15, 1963
사이클라믹 산	경구	랫트	12000mg/kg	4. AJMS 225, p551, 1953
소듐 사이클라메이트	경구	마우스	17000mg/kg	5. FCT 6, p313, 1968
	경구	랫트	15250mg/kg	5.HPE p.485-486, 2000
#. LD ₅₀ : 50% 치사량을 나타냄 •.1 AIHA(American Industrial Hygiene Association Journal) 2 TXAPA9(Toxicology and Applied Pharmacology) 3 FHJ (Food Hygiene Journal-Japan) 4 AJMS(American Journal of The Medical Sciences) 5 FCT(Food and Cosmetics Toxicology-UK) 6 HPE (Handbook of Pharmaceutical Excipients Third Edition edited by Arthur H. Kibbe-American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press.)				

표 1에서 알 수 있는 바와 같이, 사이클라믹 산의 LD₅₀ 값이 벤젠설폰 산의 LD₅₀ 값의 약 만 배이고, 소듐 사이클라메이트의 LD₅₀ 값이 소듐 벤젠설폰네이트의 LD₅₀ 값의 약 두 배이므로, 이로부터 암로디핀 사이클라메이트 염이 암로디핀 베실레이트 염에 비해 그 독성이 훨씬 적음을 추정할 수 있다.

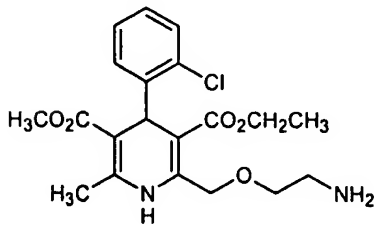
본 발명에 따른 암로디핀 사이클라메이트 염이 현재 시판되고 있는 암로디핀 베실레이트염에 비해, 안정성, 용해도, 비흡습성 등의 면에서도 훨씬 우수함은 아래의 실시예에서 명백히 입증된다.

두번째 면에서, 본 발명은 유기용매 중에서 하기 화학식 2의 암로디핀을 하기 화학식 3의 사이클라믹 산과 반응시킨 후, 암로디핀의 사이클라메이트 염을 회수하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 암로디핀 사이클라메이트 염의 제조 방법을 제공한다.

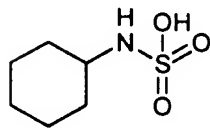
<화학식 1>



<화학식 2>



<화학식 3>



유기용매로서는 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜, 에틸아세테이트, 헥산 및 아세토니트릴로 구성된 군 으로부터 선택된 것을 사용한다. 본 발명의 제조방법은 상기의 화학식 2의 암로디핀 용액 내에 사이클라믹 산(Cyclamic Acid)을 첨가하여 제조하거나 화학식 2의 암로디핀을 제조하는 반응용액 내에 사이클라믹 산(Cyclamic Acid)을 부가하여 제조된다.

상기의 제조방법을 자세히 설명하면, 화학식 2의 암로디핀 염기 용액의 농도는 3~30 중량% 내에서 농도를 조절하고, 상기의 암로디핀에 대해 1~2당량의 사이클라믹 산(Cyclamic Acid)을 첨가하여 -5℃ ~ 50℃ 사이에서 교반하면서 암로디핀 사이클라메이트염을 결정화하거나 또는 혼합용액을 감압농축하여 결정화한다.

세번째 면에서, 본 발명은 화학식 1의 암로디핀 사이클라메이트 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 심장질환 또는 고혈압을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

약제학적으로 허용가능한 담체로서는 예를 들면 부형제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 활택제, 계면활성제 등을 들 수 있다

본 발명에 따른 암로디핀 사이클라메이트 염은 공지의 암로디핀 제제와 동일 범위 내의 투여량을 갖고 동일한 투여경로 및 제형으로 제제화될 수 있다.

구체적으로, 본 발명의 암로디핀 사이클라메이트 염은 경구 및 비경구 투여를 위한 여러 가지 제형으로 제제화되는데, 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 화학식 1의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 수크로스 또는 락토 오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌

글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔 (witepsol), 마크로골, 트윈 (Tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

본 발명의 암로디핀 사이클라메이트 염의 유효 투여량은 1.0 ~ 10.0mg/kg이고, 바람직하기로는 5.0 ~ 8.0mg/kg이다.

이하의 실시예에서 본 발명을 상세히 설명한다.

단, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

암로디핀 염기(34g, 0.083몰)를 에틸아세테이트(700ml)에 슬러리화시키고 사이클라믹 산(15g, 0.084몰)을 공업용 에탄올(30ml)에 녹여서 상기의 염기용액에 가한다. 혼합용액을 실온에서 4시간 동안 교반하여 생성된 결정을 여과시킨다. 에틸아세테이트(20ml)로 세척하고 얻어진 흰색고체를 50℃ 에서 12시간 동안 감압건조시킨다. 하기의 분석치를 갖는 암로디핀 사이클라메이트 염 42.3g (수율:87%)을 수득한다.

분자식 : $C_{26}H_{38}ClN_3O_8S$

용점: 187.6

분자질량: 588.11

원소분석(%)

계산치 : C ; 53.10, H ; 6.51, N ; 7.14, S ; 5.45

실측치 : C ; 52.86, H ; 6.49, N ; 7.18, S ; 5.46

1H -NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.43(s, 1H), 7.83(br, 3H), 7.33~7.11(m, 4H, ArH), 5.29(s, 1H), 4.72~4.54(d.d., 2H), 3.96(q, 2H), 3.65(m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.06(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.86(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.47(m, 1H), 1.14~1.03(m, 9H)

실시예 2

암로디핀 염기(34g, 0.083몰)를 아세토니트릴(680ml)에 슬러리화 시키고, 사이클라믹 산(15g, 0.084몰)을 메탄올(30ml)에 녹여서 상기의 염기용액에 가한다. 혼합용액을 실온에서 4시간 동안 교반하여 생성된 결정을 여과시킨다. 아세토니트릴(20ml)로 세척하고 얻어진 흰색고체를 50℃ 에서 12시간 동안 감압건조시킨다.

상기 실시예 1의 분석치를 갖는 암로디핀 사이클라메이트 염 41.5g(수율:85%)

)을 수득한다.

실시예 3

암로디핀 염기(34g, 0.083몰)를 이소프로필알콜(600ml)에 슬러리화 시키고, 사이클라믹 산(15g, 0.084몰)을 이소프로필알콜(80ml)에 녹여서 상기의 염기용액에 가한다. 혼합용액을 0℃ 에서 4시간 동안 교반하여 생성된 결정을 여과시킨다. 이소프로필알콜(20ml)로 세척하고 얻어진 흰색고체를 50℃ 에서 12시간 동안 감압건조시킨다. 상기 실시예 1의 분석치를 갖는 암로디핀 사이클라메이트 염 39.8g(수율:82%)을 수득한다.

실시예 4

암로디핀 염기(34g, 0.083몰)를 공업용 에탄올(300ml)에 슬러리화시키고, 사이클라믹 산(15g, 0.084몰)을 이소프로필알콜(80ml)에 녹여서 상기의 염기용액에 가한다. 혼합용액을 0℃에서 4시간 동안 서서히 교반하면서 hexan(300ml)을 첨가하여 생성된 결정을 여과시킨다. hexan(50ml)로 세척하고 얻어진 흰색고체를 50℃에서 12시간 동안 감압 건조시킨다. 상기 실시예 1의 분석치를 갖는 암로디핀 사이클라메이트 염 41.9g(수율:86%)을 수득한다.

시험예 1

용해도 시험

대한약전의 용해도 규정에 따라서 용해도 실험을 수행하였다. 즉, 실시예 1에서 제조한 아로디핀 사이클라메이트 염 및 아로디핀 베실레이트 염(Medicorp사, 인도)의 분말 각각 2g을 별도의 용기 내의 증류수 25ml에 포화되도록 용해시킨 후 각 용액을 액체 크로마토그래피로 분석하여 아로디핀 염기(free base)를 기준으로 용해된 양을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

<표2>

염류	용해도(mg/ml)	아로디핀 염기의 농도(mg/ml)	포화시(pH)
아로디핀 베실레이트	2.83	2.04	6.5
아로디핀 사이클라메이트	2.95	2.05	6.0

일반적으로 pH 1 내지 7.5에서 1mg/mL 이상의 용해도가 권장되고, 혈액의 pH (7.4)에 근접하는 pH를 갖는 용액을 제공하는 염이 바람직하다.

시험예 2

안정성 시험

실시예 1에서 제조한 아로디핀 사이클라메이트 염 및 아로디핀 베실레이트 염(Medicorp사, 인도)의 분말 각각 1 g을 페트리(Petri) 접시에 담아 40℃, 상대습도 75%에서 10일, 20일, 30일, 40일 동안 보관한 후 활성 물질의 초기값에 대한 잔사율을 액체 크로마토그래피로 측정하여 안정성 시험을 수행하였다. 그 결과를 하기의 표 3에 나타내었다.

<표3>

염	초기	10일	20일	30일	40일
아로디핀 베실레이트	1.00	1.00	0.997	0.993	0.992
아로디핀 사이클라메이트	1.00	1.00	1.00	1.00	0.997

화학적 안정성을 고려할 때 고체상태의 우수한 안정성은 정제 및 캡셀제에 매우 중요한 한편, 용액 내에서의 우수한 안정성은 수성 주사제에 필요하다.

상기 표3에서 알 수 있는 바와 같이, 종래의 아로디핀 베실레이트 염은 20일 경과 후부터 분해되기 시작하여 40일 경과 후에는 0.008%가 분해되었으나, 본 발명의 아로디핀 사이클라메이트 염은 40일 경과후 분해되기 시작하였고 분해된 양도 0.003%에 불과해 종래의 아로디핀 베실레이트 염에 비해 안정성이 월등히 우수한 것으로 나타났다.

시험예 3

비흡습성 시험

실시예 1에서 제조한 아로디핀 사이클라메이트 염 및 아로디핀 베실레이트 염(Medicorp사, 인도)의 분말 각각 1 g을 페트리(Petri) 접시에 담아 40℃, 상대습도 75%에서 4일간 노출시키면서 초기, 1일, 2일, 3일 및 4일 후 수분 함량을 대한약전의 수분측정법(칼피트사법, Metrohm 682 Titroprocessor, 스위스)에 따라 측정하였다. 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

<표4>

염	초기수분(%)	1일(%)	2일(%)	3일(%)	4일(%)
아로디핀 베실레이트	0.06	0.06	0.07	0.07	0.10
아로디핀 사이클라메이트	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04

약제 함량이 높은 고체상태에서 수분이 흡수된 필름은 가수분해 및 화학적 분해에 대한 인자로서 작용할 수 있으므로 안정한 제형을 위해서는 비흡습성 염을 만드는 것이 바람직하다.

상기 표 4에 나타난 바와 같이 본 발명의 암로디핀 사이클라메이트 염이 암로디핀 베실레이트 염과 비교하여 상대적으로 2배 정도의 우수한 비흡습성을 나타 내었다.

시험예 4

정제 제조기에의 부착성 시험

실시에 1에서 제조한 암로디핀 사이클라메이트 염, 황산칼륨 이수화물 및 미세결정성 셀룰로오스를 5 : 47.5 : 47.5의 비율로 함유하는 정제 50개를 통상의 정제 제조기를 사용하여 제조한 후, 정제편치에 점착된 물질을 메탄올을 사용하여 추출한 후 그 양을 분광계(Cary1C, UV-Visible Spectrophotometer, 호주)로 측정한다. 상기 공정을 100, 150, 220, 250 및 300개의 정제로 반복 수행한다. 각각의 수행 후에, 정제 편치에 점착된 물질을 메탄올로 추출하여 그 양을 측정한다. 이로부터 얻은 값들을 플롯팅(plotting)한 후 작성된 선의 기울기로 부터 평균값을 계산하였다. 이와 같은 공정을 암로디핀 베실레이트 염(Medicorp사, 인도)에 대해서도 동일하게 수행하였다.

그 결과를 표 5에 나타내었다.

<표5>

타정량	정제부착량(μg)					
	암로디핀 베실레이트		암로디핀 사이클라메이트		사이클라메이트/베실레이트	
	평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
50	33.5	4.5	33.4	4.8	1.00	0.07
100	70.2	3.7	70.3	5.2	1.00	0.05
150	99.8	3.2	97.7	3.1	0.98	0.06
220	192.8	4.9	187.6	4.7	0.97	0.08
250	240.5	4.8	234.1	6.1	0.97	0.09
300	258.9	2.9	248.7	3.3	0.96	0.02

정제 제조시 약제가 정제 편치의 표면에 점착하지 않을수록 우수한 가공성을 나타내는 것이다.

상기 표 5에 나타난 바와 같이, 본 발명의 암로디핀 사이클라메이트 염은 기존의 암로디핀 베실레이트 염과 거의 동일한 정제 부착량을 나타냄으로써 탁월한 점착방지 특성을 가짐을 확인하였다.

발명의 효과

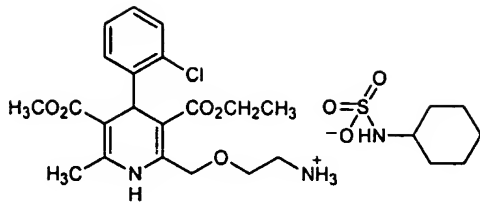
따라서, 본 발명에 따른 신규한 화학식(1)의 암로디핀 사이클라메이트는 공지된 암로디핀 산부가염보다도 독성은 더욱 낮으면서도 안정성, 용해도, 비흡습성, 가공성의 면에서 더욱 우수하여 산업상 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1의 구조를 갖는 암로디핀 사이클라메이트 염.

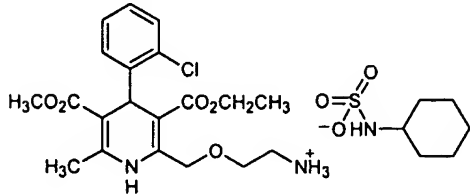
<화학식 1>



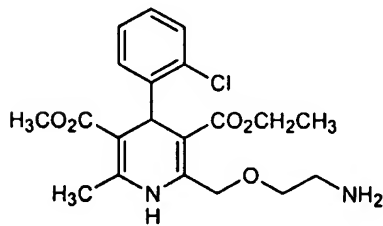
청구항 2.

유기용매 중에서 하기 화학식 2의 암로디핀을 하기 화학식 3의 사이클라믹 산과 반응시킨 후, 암로디핀의 사이클라메이트 염을 회수하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 암로디핀 사이클라메이트 염의 제조 방법.

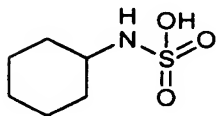
<화학식 1>



<화학식 2>



<화학식 3>



청구항 3.

제2항에 있어서 유기용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜, 에틸아세테이트, 헥산 및 아세토니트릴로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 암로디핀 사이클라메이트 염의 제조 방법.

청구항 4.

제 1항의 암로디핀 사이클라메이트 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 심장질환 또는 고혈압을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ ~~LINES~~ OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.